

March 24, 2003
PSX004us 2280-129

M E M O

FROM: René Wenger

TO: Charles W. Fallow

Re: PRIOR ART INFORMATION

US Patent application no. 09/926821
Inventor: Dr. Hans-Jürgen Maier et al.

CH 525 861

The document describes preparation methods for glucosamine sulfate and iodide which are suitable for therapeutic purposes. The two glucosamine compounds are prepared from a precursor compound which is obtained by a reaction of glucosamine chloride with triethylammonia and subsequent precipitation due to adding of methanol. The obtained glucosamine monohydrate is then reacted with sulfuric acid respectively hydrogeniodide in order to obtain the corresponding glucosamine salt.

The disclosed methods are suitable for industrial production of glucosamine sulfate, resp. iodide salts.

Article of Schmidt and Christin

Effervescent tablets -An almost forgotten pharmaceutical form.

The review article describes the history, components, methods of manufacturing, effervescent tablets in pharmaceutical regulations, evaluation methods, exemplary compositions and bio availability.

As possible components of an effervescent tablet different acid components, basic components, binders, lubricants and sweeteners are discussed. Direct compressing and different methods of compressing of granulated compounds are discussed as manufacturing methods. The relevance of packaging, especially with respect to the protection against humidity is described.

The testing methods which are used for evaluating the properties of the effervescent tablet are methods for the determination of carbondioxide liberation, further methods for abrasion, hardness tests, methods for the determination of the water content and the determination of the relative humidity are further disclosed. The examples one to four describe ascorbic acid effervescent tablets produced by different methods and having different compositions. Further examples describe multivitamine effervescent tablets and also pharmaceutical combination like paracetamol/ascorbic acid, digestion enzymes or lemonade effervescent tablets are further described. Finally, tablets for cleaning purposes or tablets having bactericides purposes are described.

René Wenger



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

V

Classificazione internazionale: C 07 c 95/04

Numero della domanda: 10980/70

Data di deposito: 20 luglio 1970, ore 18

Brevetto rilasciato il 31 luglio 1972

Esposto d'invenzione
pubblicato il 15 settembre 1972

BREVETTO PRINCIPALE

Rotta Research Laboratorium S.p.A., S. Fruttuoso di Monza (Milano, Italia)

Procedimento per la preparazione di glucosamina base e di suoi sali terapeuticamente attivi

Luigi Rovati, S. Fruttuoso di Monza (Milano, Italia), è stato designato come inventore

1

E' noto che il glucosamina solfato ed il glucosamina iodidrato presentano utili proprietà terapeutiche. Questi due sali vengono ottenuti mediante salificazione con acido solforico, rispettivamente iodidrico, della glucosamina base, a sua volta ottenuta mediante liberazione dal suo cloridrato con una base terziaria.

La glucosamina cloridrato commerciale è una miscela di forme isomeriche alfa e beta, isolate anni fa da Irvine e Earl [J. chem. Soc. 121, 2370-2376 (1922)], delle quali la forma beta (p.f. 110-111°C) è relativamente poco reattiva agli acidi (v. ad es., Breuer, Chem. Ber. 31, 2195; Westphal e Holzmänn, Chem. Ber. 75, 1278) e si forma tipicamente per trattamento del cloridrato con una base secondaria (ad es. dietilammina) in etanolo assoluto. A prescindere dalla formazione della forma beta, la cui scarsa reattività agli acidi comporta ovvi inconvenienti nella successiva salificazione con acido solforico o iodidrico, il metodo descritto dagli autori sopra citati non è industrialmente accettabile in quanto il tempo di liberazione della glucosamina base dal cloridrato dura oltre due giorni.

La glucosamina base in forma alfa (p. f. 88°C) è stata ottenuta da Westphal e Holzmänn (loc. cit.) trattando il cloridrato in etanolo assoluto con una base terziaria, come trietilammina, per due giorni e ripetendo poi il trattamento ancora 3-4 volte. A sua volta, la Richiedente aveva proposto di trattare il cloridrato con trietilammina in ambiente acquoso a 20°-30°C con successivo lavaggio della glucosamina base con una miscela di metanolo e cloroformio; in questo modo si è potuto liberare la glucosamina base in circa un'ora e mezza, ma col pericolo di una parziale decomposizione del prodotto (che è instabile in ambiente alcalino), mentre d'altra parte il lavaggio con metanolo-cloroformio si è dimostrato insufficiente per eliminare completamente la trietilammina cloridrato dalla massa di reazione ed anche la filtrazione è risultata difficoltosa. Inoltre, il prodotto era costituito prevalentemente dalla forma beta, poco reattiva agli acidi. E' stato anche proposto dalla Richiedente di liberare la glucosamina base dal cloridrato mediante resine a scambio ionico; tuttavia, anche questo metodo non si è dimostrato industrialmente conveniente.

2

La glucosamina solfato è stata ottenuta in precedenza in vari modi:

(a) — da Breuer (Chem. Ber. 31, 2197; 1898) per salificazione della glucosamina base beta con acido solforico in metanolo;

(b) — dalla Richiedente, mediante impiego di resine scambiatrici di ioni;

(c) — ancora dalla Richiedente, mediante trattamento del cloridrato con metilato sodico, filtrazione del cloruro sodico ed aggiunta di acido solforico fumante al 20% di SO₃.

Nei metodi (a) e (b), dato il lungo tempo di contatto con acido solforico, si ottiene un prodotto igroscopico, dovuto probabilmente a parziale decomposizione ossidativa della molecola; inoltre, la salificazione non è completa, cosicché resta una piccola percentuale di base libera che, essendo instabile, si decompone nel giro di 3-4 giorni provocando una completa alterazione del prodotto. Inoltre ancora, essendo la glucosamina base impura per la presenza di cloridrato, risulta impuro anche il solfato. Nel metodo (c) si ha l'inconveniente che l'equilibrio della soluzione di glucosamina base è instabile, cosicché la base precipita facilmente ad es. non appena il tempo di filtrazione del cloruro sodico si prolunga oltre lo strettamente necessario, cosicché una parte della base viene filtrata via insieme al cloruro; inoltre, usando l'acido solforico al 20% di SO₃, si può avere la formazione di tracce di dimetilsolfato (velenosissimo); inoltre ancora, la reazione è difficilmente controllabile e porta facilmente all'ossidazione della molecola ed alla formazione di bisolfato di glucosamina.

Infine, anche la glucosamina iodidrato è stata ottenuta in precedenza in vari modi:

(d) — da Breuer (Chem. Ber. 31, 2197; 1898) per salificazione della glucosamina base beta con acido iodidrico in metanolo;

(e) — dalla Richiedente, mediante impiego di resine scambiatrici di ioni;

(f) — ancora dalla Richiedente, mediante salificazione della glucosamina base con acido iodidrico in acetone.

Nel metodo (d) la reazione è lenta e laboriosa; nel prodotto rimane sempre una percentuale di glucosamina

base non reagita, che si decompone in seguito alterando tutto il prodotto. Anche il metodo (e) è risultato lento, laborioso ed industrialmente inaccettabile. Il metodo (f) presenta vari inconvenienti. In primo luogo, la temperatura di reazione (-10°C) è molto bassa, per cui la salificazione non è mai completa. In secondo luogo, prima di iniziare lo sgocciolamento dell'acido iodidrico la glucosamina base deve essere agitata a lungo nel veicolo liquido (acetone) per evitare la formazione dei grumi. Inoltre ancora, poichè la reazione avviene in fase stereogena, è difficile ottenere una buona resa.

Si è ora sorprendentemente trovato che è possibile liberare dal cloridrato la glucosamina base in forma alfa (altamente reattiva agli acidi) con ottime rese, con un procedimento molto semplice e facilmente controllabile anche nelle condizioni industriali, ottenendo un prodotto privo di cloridrato di partenza e della base beta. Si sono inoltre trovate condizioni specifiche di salificazione di tale prodotto con acido solforico, rispettivamente con acido iodidrico, che permettono di ottenere i rispettivi sali con elevate rese ed in forma estremamente pura, adatta per uso farmaceutico.

Un oggetto dell'invenzione consiste pertanto in un procedimento per la preparazione di glucosamina base in forma alfa dal suo cloridrato mediante spostamento con una base terziaria (tipicamente trietilammina), detto procedimento essendo caratterizzato dal fatto che la reazione del cloridrato con la base terziaria viene effettuata in due stadi, il primo dei quali viene effettuato in acqua sotto agitazione, ad una temperatura tra 10° e 20°C , in un tempo non superiore a circa 30 minuti (preferibilmente tra 20 e 30 minuti), il secondo stadio venendo effettuato aggiungendo alla massa di reazione del primo stadio alcool metilico in quantità sufficiente per insolubilizzare la glucosamina base che si libera, dopo di che la glucosamina base ottenuta viene separata dalla fase liquida e lavata con metanolo.

In pratica, si procede preferibilmente come segue.

Operando su base molare, per ogni mole di acqua (p.m. 18) sotto agitazione si aggiungono preferibilmente circa 0,10-0,12 moli (o poco più) di glucosamina cloridrato (p.m. 215,6). Su base ponderale, ad ogni kg di acqua si aggiungono preferibilmente 1,2-1,4 kg di cloridrato. Vale a dire, è preferibile operare in presenza di quantità d'acqua limitate allo strettamente necessario, in vista della precipitazione che dovrà essere provocata nel secondo stadio di reazione. Mantenendo la soluzione in agitazione, alla temperatura prescelta tra i 10°C ed i 20°C , si aggiunge gradualmente la trietilammina (TEA). Preferibilmente s'impiega un eccesso di TEA ammontante a 15-20% oltre la quantità stochiometrica. Il tempo di reazione viene contato dall'inizio di colaggio di TEA. E' preferibile distribuire il colaggio su tutto il tempo di reazione previsto, sia per controllare meglio la reazione, sia, volendo, per poter operare in continuo anzichè a cariche separate.

Scaduto il tempo di reazione di 1° stadio, si aggiunge metanolo, sempre sotto agitazione, preferibilmente in proporzione di 1,5 fino a 2 kg per kg di acqua presente. Con ciò, la massa di reazione diventa più fluida e si ha precipitazione di glucosamina base alfa monoidrato. La temperatura è sempre nella gamma 10° - 20°C sopra indicata. Per ottenere una buona resa, il tempo di reazione di 2° stadio non dovrebbe essere inferiore a circa 10-15 minuti: siccome la reazione rallenta col tempo, per un esaurimento praticamente totale occorrerebbe oltre un'ora.

Il precipitato ottenuto può essere agevolmente separato mediante filtrazione e purificato mediante lavaggio con metanolo, i residui del quale vengono poi allontanati mediante essiccazione del prodotto, preferibilmente in corrente d'aria ad una temperatura non superiore a 40°C .

Esempio 1

A 7,6 kg di acqua sotto agitazione si aggiungono 10 kg (46,4 moli) di glucosamina cloridrato. Sempre sotto agitazione, e mantenendo la temperatura a 15°C , si aggiungono in 25 minuti 5,62 kg (55,5 moli) di trietilammina (p.m. 101,19). Si aggiungono quindi, sempre sotto agitazione, 13 kg di metanolo, continuando ad agitare ancora per 30 minuti, dopo di che si filtra e si lava il precipitato con 1 kg di metanolo. Dopo l'essiccazione in corrente d'aria a 38 - 40°C si ottengono 7,28 kg (36,9 moli) di glucosamina base alfa monoidrato (p.f. 88°C). Il prodotto è completamente privo di ioni cloro, la cui eventuale presenza denuncerebbe i residui di cloridrato di partenza.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, la glucosamina base alfa monoidrato, ottenuta come sopra descritto, può essere convertita in solfato o in iodidrato in modo molto semplice ed industrialmente vantaggioso, coll'ottenimento di prodotti purissimi e non igroscopici.

Il procedimento per ottenere il solfato consiste essenzialmente nel sospendere la base alfa in etere etilico e nel trattare la sospensione, sotto agitazione, con acido solforico diluito con etere etilico, ad una temperatura tra -5°C e $+20^{\circ}\text{C}$ (preferibilmente a circa 10°C).

In pratica, per ottenere una buona dispersione, conviene impiegare circa 10 parti in peso di etere etilico per ogni parte in peso della base alfa. La velocità di agitazione ammonta preferibilmente a 150 giri/minuto, ma può variare senza inconvenienti tra circa 100 e circa 200 giri/min. La quantità di acido solforico è sostanzialmente stechiometrica; quantità superiori porterebbero facilmente alla formazione del bisolfato di glucosamina. Il rapporto di diluizione dell'acido con etere etilico ammonta preferibilmente a 1:1 (in volume), impiegando l'acido concentrato al 98,2%, in modo da evitare eccessive concentrazioni locali di acido nella massa di reazione; perciò, è sconsigliabile scendere al disotto di circa 0,8 parti in volume di etere per 1 parte di acido, mentre invece le diluizioni superiori ad 1:1 aumenterebbero inutilmente il volume di reazione. Terminata l'aggiunta di acido solforico diluito con etere si prosegue l'agitazione per ulteriori 15-30 minuti (in media, circa 20 min.); con tempi più brevi si rischia una salificazione incompleta, mentre invece i tempi più lunghi non sono necessari e potrebbero portare ad un'ossidazione parziale del prodotto. Infine, si separa il sale (preferibilmente per centrifugazione), si lava con etere e si essicca in corrente d'aria ad una temperatura non superiore a circa 40°C .

Esempio 2

Si sospendono 2,75 kg (13,94 moli) di base alfa monoidrata in 27,5 kg di etere etilico. A questa sospensione, mantenuta a 10°C , si sgocciolano sotto agitazione 0,723 kg (6,97 moli) di H_2SO_4 al 98,2% diluito con ugual volume di etere etilico; si lascia in agitazione (150 giri/min) per 20 minuti, si centrifuga, si lava con 4 litri di etere etilico e si essicca in corrente d'aria a 40°C . Si ottengono 3,1 kg di glucosamina solfato completamente privo di glucosamina base.

Anche la preparazione di glucosamina iodidrato viene effettuata in condizioni simili a quelle sopra descritte,

cioè operando in etere etilico. La temperatura consigliabile è da 5°C a 20°C, preferibilmente circa 12°C. L'acido iodidrico è quello convenzionale, p.sp. 1,7 (contenente 57% di HI) e viene impiegato senza diluizione coll'etere; lo si sgocciola nella sospensione della base alfa nell'etere, sotto agitazione a 100-200 giri/min (preferibilmente circa 150 giri/min) e si prosegue l'agitazione per ulteriori 5-15 minuti (preferibilmente circa 10 minuti). Poi si filtra il prodotto, si lava con etere etilico e si essicca in corrente d'aria a non più di 40°C. E' preferibile operare con un certo eccesso di acido iodidrico rispetto allo stechiometrico, generalmente variabile tra circa 10% e circa 20%.

Esempio 3

Si sospendono 4 kg (20,28 moli) di glucosamina base alfa monoidrata in 8,5 kg di etere etilico, agitando per un'ora. Si mantiene la sospensione a 12°C sotto agitazione di 150 giri/minuto e si aggiungono in 20 minuti 5,17 kg (23 moli) di acido iodidrico al 57%, proseguendo l'agitazione per ulteriori 10 minuti. Infine, si filtra, si lava con 2 litri di etere etilico e si essicca in corrente d'aria a 40°C. Si ottengono 4,8 kg (15,63 moli) di glucosamina iodidrato completamente privo di glucosamina base.

RIVENDICAZIONI

I. Procedimento per la preparazione di glucosamina base in forma alfa dal suo cloridrato mediante spostamento con una base terziaria in mezzo acquoso, caratterizzato dal fatto che la reazione del cloridrato con la base terziaria viene effettuata in due stadi, il primo dei quali viene effettuato in acqua sotto agitazione, ad una temperatura tra 10° e 20°C, in un tempo non superiore a circa 30 minuti, il secondo stadio venendo effettuato aggiungendo alla massa di reazione del primo stadio alcool metilico in quantità sufficiente per insolubilizzare la glucosamina base che si libera, dopodichè la glucosamina base ottenuta viene separata dalla fase liquida e lavata con metanolo.

II. Utilizzazione del procedimento secondo la rivendicazione I nella preparazione del solfato e del iodidrato di glucosamina mediante salificazione della glucosamina base con acido solforico, rispettivamente iodidrico.

SOTTORIVENDICAZIONI

1. Procedimento secondo la rivendicazione I, caratterizzato dal fatto che, nel primo stadio di reazione, per ogni chilogrammo di acqua s'impiegano 1,2-1,4 kg di cloridrato.

2. Procedimento secondo la rivendicazione I, caratterizzato dal fatto che la quantità della base terziaria impiegata è in eccesso del 15-20% rispetto alla quantità stechiometrica.

3. Procedimento secondo la rivendicazione I, caratterizzato dal fatto che nel secondo stadio s'impiegano 1,5-2 kg di metanolo per kg di acqua presente.

4. Procedimento secondo la rivendicazione ed una delle sottorivendicazioni 1-3, caratterizzato dal fatto che la base terziaria è costituita da trietilammina.

5. Utilizzazione secondo la rivendicazione II, caratterizzata dal fatto che, per ottenere il solfato, la glucosamina base alfa viene sospesa in etere etilico e trattata sotto agitazione con acido solforico diluito con etere etilico, ad una temperatura tra -5°C e +20°C.

6. Utilizzazione secondo la sottorivendicazione 5, caratterizzata dal fatto che l'acido solforico viene impiegato in quantità stechiometrica, il rapporto di diluizione con etere essendo sostanzialmente di 1 : 1 in volume.

7. Utilizzazione secondo la rivendicazione II, caratterizzata dal fatto che, per ottenere il iodidrato, la glucosamina base alfa viene sospesa in etere etilico e trattata sotto agitazione con acido iodidrico ad una temperatura fra 5°C e 20°C.

8. Utilizzazione secondo la sottorivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che l'acido iodidrico viene impiegato in eccesso del 10-20% rispetto allo stechiometrico.

Rotta Research Laboratorium S.p.A.

Mandatari: Cattaneo, Ardin & Cie., Ginevra

■ ÜBERSICHT

Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Brausetabletten – eine fast vergessene Arzneiform

P. C. SCHMIDT und ILSE CHRISTIN

Inhalt

1. Einleitung
2. Ausgangsmaterialien
- 2.1. Brauseraktionen
- 2.1.1. Säurekomponenten
- 2.1.2. Basenkomponenten
- 2.2. Bindemittel
- 2.3. Schmier- und Formtrennmittel
- 2.4. Süßstoffe
3. Herstellverfahren
- 3.1. Direkttablettierung
- 3.2. Tablettierung nach Granulation
- 3.2.1. Granulation
- 3.2.2. Tablettierung
- 3.3. Verpackung
4. Brausetabletten in Arzneibüchern
5. Prüfmethoden
- 5.1. Methoden zur Prüfung der Kohlendioxidfrei-
setzung
- 5.2. Methoden zur Abriebprüfung
- 5.3. Methoden zur Härteprüfung
- 5.4. Methoden zur Wasserbestimmung
- 5.5. Bestimmung der relativen Feuchte
6. Rezepturen
7. Bioverfügbarkeit

1. Einleitung

Brausetabletten – in Arzneibüchern erstmals aufgeführt 1963 in der USP XVII [1], 1979 in der Ph. Eur. [2], 1980 in der BP [3] sind nicht überzogene Tabletten. Sie enthalten normalerweise sauer reagierende Substanzen und Carbonate oder Hydrogencarbonate, die in Gegenwart von Wasser schnell unter Freisetzung von Kohlendioxid reagieren.

Brausepulver, Brausetränke, brausende Limonadenbonbons und Brausepastillen sind die Vorläufer der Brausetabletten. Unter „Geschichtliches“ verweist der Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, 3. Ausgabe 1892 [4a], auf „Rochelle Salz – Tartarus natronatus“. Es wurde im Jahr 1672 von Peter Seignette, Apotheker in Rochelle, zuerst dargestellt und von ihm als Geheimmittel verkauft. Geoffroi und Boulduc entdeckten im Jahre 1731 unabhängig voneinander die Darstellung.

„Pulvis aerophorus laxans – Pulvis Seidlitzensis“ wird ebenfalls im DAB 3 erwähnt: „Es werden getrennt abgegeben je a) 7,5 g mittelfein gepulvertes Kaliumnatriumtartrat mit 2,5 g mittelfein gepulvertem Natriumbicarbonat, b) 2,0 g mittelfein gepulverte Weinsäure. Die Salze werden gemischt und in einer gefärbten, die Säure in einer weißen Papierkapsel abgegeben“. Schon damals wurden die Bestandteile, wie noch im DAB 6 [5] in verschiedenfarbige Papierkapseln abgefüllt. Ebenso galt diese Vorschrift für

„Magnesiumcitricum effervescent“, das außer im DAB 3, 1855 in ähnlicher Zusammensetzung als Arzneispezialität in England auftaucht [4b]. Die Ingredienzien von Brausemagnesia, die Herstellung, Aussehen und Geschmack werden genau beschrieben: „Brausemagnesia sei weiß und löse sich in Wasser unter reichlicher Kohlensäureentwicklung langsam zu einer angenehm säuerlich schmeckenden Flüssigkeit auf“.

Eine weitere Monographie dieses Arzneibuches behandelt die „Saturaciones- Brausetränke“. Eine Saturationsstabelle der Alkalien und eine Saturationsstabelle der Säuren führt die verwendeten „saturatorischen“ Substanzen auf. Wurde eine Saturationsstabelle ohne Angabe der Bestandteile verordnet, war „River'scher Trank – Potio Riveri“ [4c] abzugeben.

1904 beschreibt die „Realenzyklopädie der Gesamten Pharmazie“ [6] Brausepastillen, bestehend aus doppeltkohlensaurem Natron und Weinsäure. Brausepastillen aus der reinen Mischung werden jedoch selten hergestellt, man stellt zuckerhaltige aromatisierte Bonbons her oder als pharmazeutische Novität wirkstoffhaltige Brauselimonade-Pastillen mit medikamentösen Zusätzen wie Eisen, Pepsin, Bittersalz, Bromkalium, kohlensaurem Lithium, salicylsaurem Natron, Coffein, Chinin etc.. Zur Herstellung der Bonbons werden die Bestandteile mit Alkohol vermischt und die noch feuchte Masse in Portionen von 20 g in kleine, vorher mit Kakaoöl auspollerte Formen von Weißblech eingedrückt. Scharf getrocknet gehen die Stücke leicht aus der Form und werden dann in Stanniol eingeschlagen.

Die Herstellung der Pastillen war in Deutschland damals schon durch ein Patent geschützt. Die Pastillen wurden in einer Komprimiermaschine geeigneter Größe, gewöhnlich zu 5 g, zusammengepreßt. Daneben gab es noch eine andere Herstellungsart. Ein Teil des vorbereiteten Pulvergemenges wurde in eine Form geschüttet und mit einem genau passenden Stempel festgedrückt. „Dieser Stempel ist so geformt, daß er die in der Form befindliche Masse etwas vertieft, in welche Vertiefung ein Teil gepulverte Citronensäure geschüttet, festgestampft und mit der übrig gebliebenen Menge des aromatisierten Gemisches überschichtet, festgedrückt und so überdeckt wird. Schützt man solche Pastillen genügend vor eventuellem Zutritt von Feuchtigkeit, indem man jede separat in Stanniol hüllt, was unerlässlich ist, so lösen sich diese rasch im Wasser, brausen prächtig auf und liefern momentan ein angenehmes Getränk“.

In zahlreichen Übersichtsarbeiten wird auf das steigende Interesse an Brausetabletten hingewiesen. Moulin [7] beschrieb oral anzuwendende Brausetabletten und verweist auf Brausetabletten für weitere Anwendungsgebiete. Alache [8] begann seine Ausführungen mit dem Hinweis „für die Industrie ist diese Zubereitungsform eine Quelle des Kammers“. Weitere Übersichtsartikel erschienen 1975 von Stammberger [9], 1977 von Boymond [10] und Faguet et al. [11], 1980 von Mohrle [12], 1983 von Sendall et al. [13].